

PCT/KR 03/02280

RO/KR 27.10.2003

REC'D 11 NOV 2003

WIPO

PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0060353
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 08월 29일
Date of Application AUG 29, 2003

출원 인 : 학교법인 성균관대학
Applicant(s) SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003

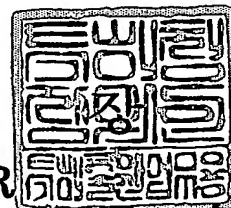
년 10

월 27

일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.08.29
【발명의 명칭】	베르베린을 유효성분으로 함유하는 몰핀 내성 형성 예방, 억제제
【발명의 영문명칭】	Medicament component of berberine for the use of preventing and treating of analgesic tolerance to morphine
【출원인】	
【명칭】	학교법인 성균관대학교
【출원인코드】	2-2000-046202-2
【대리인】	
【성명】	공석균
【대리인코드】	9-2000-000276-4
【포괄위임등록번호】	2003-031924-9
【대리인】	
【성명】	우광제
【대리인코드】	9-2000-000174-3
【포괄위임등록번호】	2003-031922-4
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장춘곤
【성명의 영문표기】	JANG, Choon-gon
【주민등록번호】	651223-1347944
【우편번호】	440-301
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자1동 백설주공아파트 563-1006호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 공석균 (인) 대리인 우광제 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	12 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원

【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	2	항	173,000	원
【합계】	202,000	원		
【감면사유】	학교			
【감면후 수수료】	101,000	원		
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2.고등교육법 제2조에의한 학교임을 증명하는 서류[설립인가서 사본{ 추후제출} 1부]_1통			

【요약서】**【요약】**

본 발명은 베르베린(berberine)을 유효성분으로 하는 약제에 관한 것으로, 상세하게는 진통제로 사용되는 몰핀(morphine)의 수회 반복 투여시 생기는 몰핀 내성 형성을 억제 및 예방하는, 베르베린을 유효성분으로 하는 약제에 관한 것이다.

【대표도】

도 2

【색인어】

베르베린, 몰핀, 진통제, 내성, 코카인, 메스암페타민, 2-(1-피로리디닐)아세트아미드 유도체, 모노아민 산화효소 저해활성을 가지는 포로토베르베린 알카로이드 화합물, 항우울제

【명세서】

【발명의 명칭】

베르베린을 유효성분으로 함유하는 몰핀 내성 형성 예방, 억제제{Medicament component of berberine for the use of preventing and treating of analgesic tolerance to morphine}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 생쥐에 몰핀의 1회 투여시 몰핀의 진통작용에 미치는 베르베린의 영향을 나타내는 그래프에 관한 도면.

도 2는 생쥐에 몰핀의 반복적 투여시 베르베린이 몰핀의 진통력의 내성 형성을 억제하는 효과를 나타내는 그래프에 관한 도면.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<3> 진통제(analgesic)는 통증을 억제하거나 경감시키는 목적으로 사용되는 의약품으로, 보통 마약성 진통제와 비마약성 진통제로 구분된다. 마약성 진통제는 내장통 등에 대하여 뛰어난 진통 효과를 가지고 있으므로, 말기 암 환자의 통증 치료에 임상적으로 사용되고 있다. 그러나, 이러한 마약성 진통제는 비교적 대량 투여하거나 소량이라도 반복적으로 장기간 사용하는 경우 습관성과 탐닉성이 생기며, 일정한 투여량의 약물에 반복적으로 노출되는 경우 진통 작용에 빠르게 내성이 발생하게 되어 진통제의 약효가 감소하거나 기대하는 효과를 얻기 위하여 약물의 사용량을 증가시켜야 하는 문제가 발생한다.

<4> 대표적인 마약성 진통제인 몰핀은 코카인(cocaine), 메스암페타민(methamphetamine) 등과 더불어 중독성 약물에 속하는 것으로 현재까지 개발되어 있는 진통제 중에서 가장 진통 작용이 우수한 것으로 알려져 있다. 그러나 몰핀의 반복 투여는 진통 작용의 점차적 감소를 가져오고 결국은 진통 작용에 대한 내성을 형성시켜 그 효능의 탁월함에도 불구하고 임상적으로 그 사용에 많은 제약을 받고 있다. 따라서 진통제로서 몰핀을 활용하기 위하여는 진통 효과의 감약 없이 초회적 진통 작용을 유지시키는 것이 매우 중요하며, 이는 몰핀에 대한 내성 형성을 억제함으로써 달성될 수 있다.

<5> 몰핀 등의 마약성 진통제의 진통 작용에 대한 내성 형성을 예방하거나 억제하는 약제로서 대한민국특허청 공개번호 특1999-0036248(출원번호:10-1998-0700916)의 2-(1-피로리디닐)아세트아미드 유도체를 유효성분으로 포함하는 마약성 진통제에 대한 의존성 및/또는 내성 형성 억제제가 개시된 바 있으나, 본 발명의 베르베린 포함 약제와는 그 구성이 다르며, 베르베린을 함유하는 약제에 관한 것으로 대한민국특허청 등록번호 10-0281003의 모노아민 산화효소 저해활성을 가지는 포로토베르베린 알카로이드 화합물을 유효성분으로 하는 항우울제가 있으나 이는 베르베린의 몰핀 내성 형성 억제에 관한 것이 아닌 항우울제로서의 용도에 관한 것으로 본 발명과 다르다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<6> 본 발명자들은 반복적인 몰핀 투여로 인한 진통 작용에 대한 내성 형성을 억제하는 효과를 가진 약제를 개발하기 위하여 연구 노력한 결과 천연물인 황련, 황백, 소백의 주요 성분인 베르베린이 강력한 몰핀 내성 억제 효과가 있음을 확인하고, 이에 본 발명에 이르게 되었다. 따라서 본 발명은 베르베린을 유효성분으로 함유하는 몰핀 내성 형성 예방 및 억제의 용도의 약제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

- <7> 본 발명은 베르베린을 함유하는 약제 및 베르베린의 신규한 용도를 제공한다. 보다 상세하게는 베르베린을 유효성분으로 함유하는 약제로서, 몰핀의 진통 작용에 대한 내성 형성을 예방하거나 억제하는 몰핀의 내성 형성 예방 및 억제용 약제를 제공한다.
- <8> 본 발명의 다른 실시양태에 의하면, 상기의 유효성분과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물의 형태인 것을 특징으로 하는 몰핀의 내성 형성 예방 및 억제용 약제가 제공된다.
- <9> 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 몰핀의 진통 작용에 대한 내성 형성을 예방하거나 억제하는 약제의 제조를 위한 베르베린의 용도가 제공된다.
- <10> 본 발명에 의한 약제에 있어서, 유효성분인 베르베린(7, 8, 13, 13a-테트라히드로-9,10-디메톡시-2,3-(메틸렌디옥시)베르비니움)은 이소퀴놀린알칼로이드의 일종으로 매자과 식물(*berberis vulgaris*)인 황련(*coptis japonica*)의 뿌리, 황백(*phellodendron amurense*)의 수피 등과 같은 여러 종류의 식물로부터 추출 가능하다. 예전에는 양모, 명주, 피혁 등의 염료로 사용되었으며, 현재 일반의약품으로 살균 효과, 정장 효과 및 항궤양 효과 등이 있는 것으로 알려져 있다. 베르베린의 안전 용량에 대해서는 이미 문헌에 공지되어 있는데, 베르베린의 랫트에서의 LD₅₀ 값은 90mg/kg(복강주사)인 것으로 알려져 있다(참조 : Tang, W. and Eisenbrand, G., *Chinese Drugs of Plant Origin*, pp. 362-371, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York). 본 발명의 약제로 베르베린은 시중에서 구입 가능한 것을 사용할 수 있다.

<11> 본 발명의 물편의 내성 형성 예방 및 억제용 약제로서 사용되는 베르베린의 투여량은 환자의 연령, 체중 및 질환의 정도에 따라 차이가 있으나, 보통 1일 20 내지 100mg(복강주사) 또는 50 내지 400mg(경구투여)으로 투여하는 것이 바람직하다. 한편, 전기 투여량은 본 발명의 분야에서 통상의 지식을 가진 자의 경험에 의하여 적절히 결정될 수도 있다.

<12> 본 발명에서는 마약성 진통제를 물편으로 한정하였지만, 1회 투여 또는 단기간 혹은 장기에 걸친 반복 투여에 의해 그 진통 작용에 대한 내성이 실질적으로 형성되는 것이라면 물편만으로 특별히 한정되지 않는다. 상기의 마약성 진통제에는 예를 들면, 아편(opium)으로부터 얻을 수 있는 물편류 및 그 반합성물, 물편류 형태의 작용을 가지는 페티딘 등의 비천연형의 화합물 및 그들의 염 등이 포함된다. 더욱 구체적으로는, 예를 들면 아편으로부터 얻을 수 있는 알카로이드 및 그 반합성물인 페난트렌류(물편, 옥시몰론, 하이드로몰론, 코딘, 하이드로코딘, 헤로인, 테베인, 부프레놀핀 등); 페닐피페리딘류(메페리딘, 펜타닐 등); 페닐헵틸아민류(메사돈, 프로폭시펜 등); 몰피난류(레볼파놀, 메틀판, 레볼판 등); 및 벤조모알판류(페나조신, 펜타조신 등) 등을 들 수 있다.

<13> 본 발명의 베르베린을 함유하는 약제는 그 제형에 따라 통상적으로 당해 기술분야에서 널리 사용되는 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 베르베린을 함유하는 약제는 경구 또는 주사형태로 투여할 수 있는데, 경구용 조성물로는 정제 및 젤라틴 캡슐 형태가 있고, 이것은 활성 성분 이외에 희석제(예 : 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신), 활탁제(예 : 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고, 정제는 또한 결합제(예 : 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈)를 함유하며, 경우에 따라서 붕해제(예 : 전분,

한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염) 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유하는 것이 바람직하다. 주사용 조성물은 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하고, 언급한 조성물은 멸균되거나 보조제(예: 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제 용액 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제)를 함유한다. 또한, 이들은 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있다.

<14> 본 발명의 약제의 유효성분인 베르베린은 물편의 1회 투여에 의한 진통 작용에는 영향을 미치지 않으면서 물편의 반복투여에 의해 야기되는 진통 작용에 대한 내성 형성을 초회 투여와 진통 효과와 동일한 정도로 유의하게 억제하는 효과가 확인되었다. 따라서, 본 발명의 약제는 일반적으로는 물편의 투여와 병용함으로써, 물편의 진통 작용에 대한 내성 형성을 방지할 수 있으며, 결과적으로 본 발명의 약제는 상기 내성 형성의 방지를 목적으로 하여 예방적으로 이용하는 것이 가능하다. 또한, 본 발명의 약제는 물편의 반복 투여에 의해 이미 형성된 진통 작용에 대한 내성을 억제·완화하는 작용을 가지고 있으며, 그 결과 본 발명의 약제는 이미 형성된 상기 내성의 억제를 목적으로 하여, 일반적으로는 물편과 병용을 계속하며 치료적으로 이용하는 것도 가능하다.

<15> 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지는 않는다.

<16> [실시예 1]

<17> 물편의 1회 투여에 의한 진통 작용에 미치는 베르베린의 영향

- <18> 실험동물은 18 내지 25g 중량의 ICR계 수컷 생쥐를 이용하였으며, 온도 및 습도가 일정하게 조절되는 사육실에서 1주일 이상 사육하여 환경에 적응시키고 각 실험에 1군당 10 마리를 사용하였다. 또한, 실시예에서 사용된 물핀은 극동제약(인천 소재)에서 구입한 것이고, 베르베린(berberine hemisulfate)은 시그마(미국)에서 구입한 것을 증류수에 용해시켜 사용하였다.
- <19> 물핀의 진통 작용 및 내성 형성에 대한 영향을 생쥐에 대한 열 자극을 이용한 진통 시험법의 하나인 열판법(hot plate test)으로 검토하였다. 이를 위해, 52℃의 핫 플레이트(hot plate)에서 생쥐의 고온의 통증에 대한 기본 반응 시간을 측정하였는데, 생쥐의 반응은 뒷다리를 핥거나 점핑을 하는 것을 반응 시간의 기준으로 하였다. 30초 이상 통증 반응을 나타내지 않은 경우를 측정의 컷/오프 시간, 즉 최대값 30초로 한 후 생쥐를 꺼냈다. 증류수와 베르베린 1, 3, 10 mg/kg을 각각 복강내 주사법으로 전처리를 하고, 30분 뒤에 생리식염수 및 물핀 5mg/kg을 피하 주사법으로 투여하였다. 주사 후 각 30, 60, 90분에 핫 플레이트에서 기본값 측정시와 같은 방법으로 30초를 최대 반응시간으로 두고 측정을 실시하였다. 통증에 대한 반응의 분석은 하기의 최대가능효과(M.P.E.: maximal possible effects)의 값을 구하여 진통 작용의 세기를 AUC (Area Under the Curve)로 나타내었다.
- <20>
$$\text{M.P.E.}(\%) = (T_t - T_o) / (T_c - T_o) \times 100$$
- <21> (Tc: 최대 허용 시간, Tt: 테스트시의 반응 시간, To: 기본 반응 시간)
- <22> 도 1(생리식염수 투여군과 비교한 유의성 : ***P < 0.001)에 나타난 바와 같이, 우선 물핀만을 투여한 군은 생리식염수(saline)를 투여한 군보다 생쥐의 진통 효과를 현저히 증가시켰음을 확인할 수 있었다. 또한, 물핀 투여전에 베르베린 1, 3, 10 mg/kg을 각각 전처리한 군들은 물핀의 진통 효과에 대해 거의 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

<23> [실시에 2]

<24> 몰핀의 반복투여로 야기되는 진통 작용에 대한 내성 형성에 미치는 베르베린의 영향

<25> 몰핀의 반복투여로 몰핀의 진통 작용에 대한 내성 형성 모델을 만들기 위해, 먼저 증류수와 베르베린 1, 3, 10 mg/kg을 복강내 주사법으로 전처리를 하고, 30분 뒤에 생리식염수와 몰핀 10mg/kg을 피하 주사법으로 투여하는 것을 6일 동안 반복적으로 한번씩 실시하였다. 다음 날, 즉 7일째에 핫 플레이트에서 생쥐의 고온에서의 통증에 대한 기본 반응시간을 측정하였다. 몰핀에 의해 유도되는 진통 작용에 대한 내성 형성의 분석은 실시예 1과 동일하게 최대가능효과의 값을 구하여 계산하였다.

<26> 도 2(생리식염수 투여군과 비교한 유의성 : $**P < 0.01$, 몰핀 투여군과 비교한 유의성 : $^{\#}P < 0.05$, 내성 형성군과 비교한 유의성 : $^{\#\#}P < 0.01$)에 나타난 바와 같이, 몰핀을 연속적으로 반복투여함으로써 몰핀의 초회 진통 효과를 크게 떨어뜨렸다. 즉, 몰핀의 진통 작용에 대한 내성 형성이 인지되었으나, 베르베린 10 mg/kg을 전처리한 군에서는 이러한 몰핀 내성 형성이 유의하게 억제되었음을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

<27> 이상과 같이, 본 발명은 베르베린을 유효성분으로 함유하는 몰핀의 내성 형성 예방 및 억제용 약제를 제공한다. 본 발명의 약제는 몰핀의 초회 투여에 의한 진통 작용을 반복 투여시에도 효과적으로 유지하는데 기여할 수 있는 것으로, 반복적인 몰핀의 투여로 야기되는 진통 작용에 대한 내성 형성을 유의적으로 예방하고 억제시키므로, 몰핀에 대한 내성 형성을 방지하거나 경감시키는데 효과적으로 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

베르베린을 유효성분으로 함유하는, 물편의 진통 작용에 대한 내성 형성 예방, 억제제.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

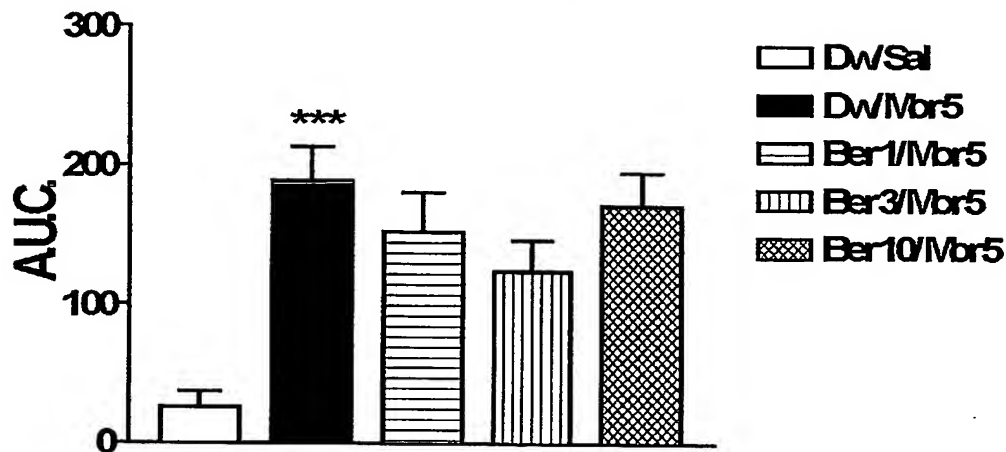
베르베린과 함께 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제조성물의 형태인 것을 특징으로 하는,

물편의 진통 작용에 대한 내성 형성 예방, 억제제.

【도면】

【도 1】

Effects of berberine on morphine-induced analgesia



【도 2】

Effects of berberine on morphine-induced analgesic tolerance

